Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. phil. et med. Ferdinand Flury.

Über die Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Beryllium bei Warmblütern.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayr. Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

vorgelegt von

Paul Lorenz
aus Baudis (Krs. Neumarkt/Schles.)

Würzburg 1936
Buchdruckerei Richard Mayr.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Prof. Dr. H. Steidle.

Meinen Eltern gewidmet!

In Fortsetzung der Untersuchungen von U. Richter[1]) hatte ich die Aufgabe, die Resorption, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung des Berylliums näher zu untersuchen.

Da bis zum Jahre 1930 in der genannten Arbeit die einschlägige Literatur zusammenfassend dargestellt ist, beschränke ich mich im allgemeinen darauf, die Literatur von dieser Zeit an zu erwähnen.

Branion, Guyatt und Kay[2]) prüften die Berylliumwirkung auf die Entwicklung junger Ratten. Die Tiere wurden mit rachitogener Diät, bei der Calciumcarbonat durch Berylliumcarbonat ersetzt wurde, gefüttert. Die Verfasser stellten an Hand von Röntgenbildern und histologischen Präparaten fest, daß schon bei 1% Gehalt Beryllium Verkalkungsstörungen auftreten, die Aehnlichkeit mit Rachitis haben („Beryllium-Rachitis"). Auch chemisch konnte das Fehlen an mineralischen Substanzen im Knochen nachgewiesen werden. In der Knochenasche wurde nur wenig Beryllium gefunden. Die Erkrankung war durch Lebertran, bestrahltes Ergosterin oder Bestrahlung mit ultraviolettem Licht nicht heilbar. Sheldon A. Jacobson[3]) führte ähnliche Versuche aus: Wachsende Ratten wurden mit calciumfreier Kost und Lebertranzulage gefüttert. Es trat Osteoporosis auf, dagegen bei Zugabe von Berylliumcarbonat Rachitis. Ebenso verursachte Berylliumcarbonat, in Mengen von 1,5 bis 3% zu einer Nahrung zugegeben, die fast ausschließlich aus fettem Fleisch und Lebertran bestand, Rachitis. Die Beryllium-Rachitis kann, wie H. D. Kay und D. J. Skill[4]) feststellten, durch gleichzeitige parenterale Zufuhr des Natriumsalzes der ß-Glycerinphosphorsäure verhindert werden. Die Autoren schließen daraus, daß die Beryllium-Rachitis durch mangelhafte Resorption von Phosphaten aus dem Darm verursacht wird.

Die Untersuchungen von Dulière und de Borggraef[5]) ergaben, daß die Erregbarkeit des Froschherzens gesteigert wurde, wenn einer Ringerlösung an Stelle des Calciums oder Kaliums Beryllium zugesetzt wurde.

Geßner und Siebert[6]) impften Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen und stellten nach Verabreichung geringer Dosen von Beryllium- und Magnesiumsalzen eine vorübergehende günstige Wirkung, bei größeren Dosen eine Beschleunigung des Verlaufes der Tuberkulose fest.

1933 veröffentlichte Stephano Marradi Fabroni[7]) seine erste Mitteilung über den Einfluß des Berylliums auf den Organismus. Seine Untersuchungen an Kaninchen mit intravenösen Injektionen ergaben, daß das reticulo-endotheliale System durch kolloidales Berylliumhydroxyd ohne Schädigung des Organismus sensibilisiert wird. Wunderlich[8]) untersuchte zunächst die Wirkung letaler und toxischer Dosen von Berylliumsalzen bei Ratten und Meer-

schweinchen bei subkutaner Injektion. Weiter konnte Verfasser sich in Versuchen an Ratten (subkutane Injektion) „auch bei längerer fortgesetzter Behandlung mit kleineren und kleinsten Berylliumgaben höchstens von einer möglicherweise lebensverlängernden und gewichtssteigernden Wirkung, nicht aber von einer hiermit einhergehenden antibakteriellen Festigkeits- und Immunitätserhöhung überzeugen". Bei Ratten, die 3 Monate lang jeden 2. Tag Brot, das mit je 1 ccm einer 1 prozentigen Berylliumchlorid-Lösung getränkt war, erhalten hatten, waren keine Vergiftungserscheinungen festzustellen.

I. Chadwick[9]) entdeckte, daß die bei Beschießen von Beryllium mit α-Strahlen abgestoßenen Teilchen ungeladen sind (Neutronen).

Auch in der Technik nimmt die Stellung des Berylliums an Bedeutung zu. Stahllegierungen mit einem Zusatz von Beryllium geben der Legierung die Eigenschaft, auch nach dem Ausglühen ihre Festigkeitseigenschaften zu bewahren[10]). Berylliumoxyd findet, über 1700° gesintert, als Schleifmittel für Gegenstände von großer Härte Verwendung[11]), ebenso als Tiegelmaterial zum Schmelzen reinster Metalle[12]).

Beryllium ist bisher als Bestandteil im tierischen Organismus nicht gefunden worden. Fearon und J. A. Wallace[13]) haben Beryllium als gelegentlichen Mikrobestandteil der Flechten Parmelia saxatilis und Xanthoria parietana festgestellt. Auch Sesténi[14]) hat Beryllium in Pflanzen nachgewiesen.

Als einziger hat bisher Siem[15]) versucht, Beryllium im Harn nachzuweisen. Er gibt an, bei einer durch perorale Gaben von Berylliumoxyd tödlich vergifteten Katze Beryllium im Harn gefunden zu haben.

Vorversuche.

I.

Ich versuchte zunächst mit Hilfe des Pulfrich-Photometers (Zeiß), zu einer quantitativen kolorimetrischen Bestimmung kleiner Mengen von Beryllium in reinen Lösungen dieses Metalls zu gelangen, die also frei von Calcium, Magnesium, Eisen usw. waren.

Als erstes probierte ich die von Fischer[16]) zum Nachweis benutzte Berylliumfällung durch Chinalizarin. Chinalizarin gibt nämlich ebenso wie mit Magnesium mit Beryllium einen in Wasser unlöslichen, in Laugen löslichen Farblack, der blau gefärbt ist.

Der Nachweis bekannter Berylliummengen wurde in Anlehnung an Angaben von Fischer in folgender Weise versucht: Zu 10 ccm wässeriger Berylliumnitratlösung wurden 1,0 g Ammonnitrat in Substanz und 4 Tropfen Chinalizarinlösung gegeben. Die Reagenslösung (0,05%ige Lösung von Chinalizarin in 2 n-Ammoniak) wurde

jeden Tag frisch angesetzt. Nach ¼-stündigem Stehen der zu untersuchenden Lösungen wurden sie 3 Minuten lang bei einer Tourenzahl von ca. 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgesaugt. Um den Niederschlag von überschüssigen Farbstoffmengen zu befreien, wurde er mit ca. 5 ccm Waschlösung (30 g Ammonnitrat in 1 Lt. Aqua destillata und 5 ccm konz. Ammoniak) 2 mal aufgerührt und wieder zentrifugiert. Noch einmal wurde das Waschen mit ca. 2 ccm Aqua dest. vorgenommen und nach Absaugen der Flüssigkeit mit $^n/_2$ Natronlauge auf 5 ccm aufgefüllt. Dabei ging der Farblack in Lösung. Die so gewonnenen bläulichvioletten Lösungen ergaben bei sofortiger Untersuchung im Photometer, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, so wechselnde Werte für den aus je 6 Ablesungen ermittelten Mittelwert der Extinktion, daß eine Verwendung dieser Methode zur quantitativen Bestimmung nicht möglich war.

Tabelle 1.

Schichtdicke 1 cm.

Konzentration der Berylliumnitrat-Lösung	Filter	Mittelwert der Extinktion aus 6 Ablesungen.		
		1. Lösung	2. Lösung	3. Lösung
1 : 100 000	S 43	0,110	0,104	0,071
1 : 100 000	S 61	0,185	0,177	0,091
1 : 25 000	S 43	0,506	0,296	
1 : 10 000	S 43	0,370	0,637	
1 : 10 000	S 61	0,860		

II.

Es wurde dann nach Angaben von Kolthoff[17]) die Fällung mit Curcumin versucht. Curcumin gibt mit Beryllium einen in Wasser unlöslichen, orangefarbenen bis roten Niederschlag, der in Lauge sich löst. Die Curcuminreaktion läßt sich nach Kolthoff in Gegenwart von Kalium, Natrium, Lithium, Calcium und Barium durchführen, von Magnesium stört 1 g noch nicht den Nachweis von 1 mg Beryllium. Dagegen ist die Anwesenheit von Aluminium störend.

Es ergab sich zunächst, daß ein (zuerst verwendetes) Handelspräparat „Curcumin für die Mikro-Analyse" mit Berylliumlösungen überhaupt keine Reaktion einging. Der Schmelzpunkt dieses Präparates lag über 200°, während für Curcumin ein Schmelzpunkt zwischen 177° und 183° angegeben wird. Jedenfalls lag nicht der pflanzliche Curcuma-Farbstoff vor. Leider scheint die Bezeichnung „Cur-

cumin" nicht eindeutig zu sein: Im Lehrbuch der organischen Chemie, herausgegeben von Meyer und Jacobson, 2. Aufl. Bd. II, S. 183 (Berlin u. Leipzig 1921) wird ein aus p-Nitrotoluol-o-Sulfosäure erhältlicher Baumwollfarbstoff als Curcumin S angeführt.

Die später mit einwandfreien Präparaten ausgeführten Versuche wurden nach der Vorschrift von Kolthoff folgendermaßen angestellt: Auf 10 ccm wässerige Berylliumnitratlösung wurden 0,5 ccm einer 0,1%igen alkoholischen Curcuminlösung, 0,5 ccm 4 n-Ammoniumchlorid und 6—8 Tropfen 4 n-Ammoniak gegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abzentrifugiert, in $^n/_4$-Natronlauge gelöst und die rötliche Lösung im Photometer untersucht. Hierbei zeigte sich, daß die Mittelwerte der Extinktion für die in Betracht kommenden Berylliummengen zu klein waren, um eine zuverlässige Ablesung zu sichern; auch verlief die Extinktion nicht proportional der Berylliumkonzentration. (Tab. 2.)

Tabelle 2.

Schichtdicke 1 cm.

Konzentration der Berylliumnitratlösung	Filter	Mittelwert der Extinktion aus 6 Ablesungen
1 : 250 000	S 47	0,018
1 : 250 000	S 50	0,016
1 : 100 000	S 47	0,043
1 : 100 000	S 50	0,043
1 : 25 000	S 47	0,107
1 : 25 000	S 50	0,120
1 : 17 000	S 47	0,121
1 : 17 000	S 50	0,128

III.

Da Beryllium mit dem Photometer auf diese Weise quantitativ nicht zu ermitteln war, wurde versucht, es wenigstens mit der Chinalizarinmethode qualitativ zu bestimmen. Da damit zu rechnen war, daß die später zu untersuchenden Organproben außer Beryllium auch Magnesium, Eisen und Phosphate enthalten würden, so untersuchte ich zunächst das Verhalten von Berylliumlösungen in Gegenwart der anderen genannten Stoffe. Die Untersuchung zeigte, daß alle berylliumhaltigen Lösungen nach Zugabe von Chinalizarin eine blaue, die Lösungen ohne Beryllium eine rötliche Farbe aufwiesen (Tab. 3). Der Farbunterschied wurde noch deutlicher, wenn der entstandene Lack zentrifugiert und unter der Lupe oder noch besser mit bloßem Auge betrachtet wurde oder auch, wenn das Zentrifugat in n-Natronlauge gelöst wurde.

Tabelle 3.

Lösung	Zusammenstellung der untersuchten Lösungen					Reagentien			Bemerkung
	Wässrige Lösung von Berylliumnitrat 1 : 25 000	Wässrige Lösung v. Magnesiumsulfat 1 : 100	Wässrige Eisenschloridlsg. 1 : 1000	Wässrige Natriumphosphatlsg. 1 : 100	Aqua dest.	Ammonchlorid (Substanz)	Ammoniakalische Chinalizarin-Lösung	4n- Ammoniak	
Nr.	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	g	Tropfen	ccm	
1.		0,1	0,2	0,1	10,0	1,0	4	2,0	Rötlich-violette Farbe. Bei Zugabe von 1 ccm Bromwasser völlige Entfärbung.
2.	1,0		0,2		9,0	1,0	4	2,0	Blaue Farbe, durch 1 ccm Bromwasser nicht entfärbt.
3.	1,0	0,1		0,1	9,0	1,0	4	2,0	Wie bei Versuch 2.
4.	1,0	0,1	0,2	0,1	9,0	1,0	4	2,0	Wie bei Versuch 2.

Zu beachten ist, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen auch Magnesium einen Farblack mit Chinalizarin liefert. Zur Unterscheidung von Beryllium- und Magnesiumlack kann nach Fischer die Probe mit Bromwasser verwendet werden: Zusatz von gesättigtem Bromwasser zerstört den Magnesiumlack, greift aber den Berylliumlack nicht an. Gibt man allerdings zu viel Bromwasser zu Lösungen, die sehr wenig Beryllium enthalten, so tritt, wie wir beobachteten, auch eine Entfärbung der Berylliumlösung ein. Die Gegenwart von Aluminium ist nach Fischer bei diesem Berylliumnachweis nicht störend.

Beryllium war also neben geringen Mengen Magnesium, Eisen und Natriumphosphat mit Chinalizarin nachweisbar.

IV.

Es wurde nun die Probe gemacht, ob Berylliumnitrat, das einem tierischen Organ zugesetzt wurde, mit diesem Verfahren nachweisbar war.

Der Versuchsgang war folgender: Je 2 g frische Hundeniere wurden einmal unter Zusatz von 0,2 mg Berylliumnitrat, das andere Mal

ohne Berylliumnitrat zerrieben. Der Brei wurde im Platintiegel zur Verkohlung gebracht und durchgeglüht, die im Kohlerückstand zurückgehaltenen Mineralsalze durch heiße n-Salzsäure möglichst vollständig herausgelöst. Dann wurde die Lösung filtriert, mit n-Natronlauge neutralisiert und die Chinalizarinprobe ausgeführt. Die berylliumhaltige Lösung zeigte typische Blaufärbung.

Bessere Gewähr für eine vollständige Erfassung des Berylliums in Organen bot die bei allen späteren Versuchen angewandte Soda-Salpeterfchmelze (3 Teile Natriumnitrat: 1 Teil wasserfreies Natriumcarbonat). Für jedes Organ wurde mehr als die Hälfte des Organgewichtes an Salzgemisch zur völligen Einschmelzung benötigt. Bei diesem Verfahren wurde im Platintiegel stets eine Schmelze erhalten, die frei von Kohle war. Die Schmelze wurde in heißem destilliertem Wasser aufgenommen und zentrifugiert. Dabei bildete sich ein Bodensatz, der Beryllium, Calcium, Magnesium, Eisen als Karbonate enthielt. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgesaugt und der Rückstand in n-Salzsäure gelöst: Es wurde solange n-Salzsäure zugegeben und erwärmt, bis die Lösung klar war und keine Gasbildung mehr auftrat. Die Lösung wurde dann mit n-Natronlauge nahezu neutralisiert und nun in der oben geschilderten Weise Chinalizarin zugesetzt. Auch hier war die Farbe bei Lösungen aus Organen mit Berylliumzusatz blau, sonst rötlich.

Regelmäßig wurde durch Zugabe von Bromwasser festgestellt, daß die blaugefärbten Lösungen sich dadurch nicht entfärben ließen, es sich also tatsächlich um Beryllium handelte.

Das zur Schmelze verwendete Natriumnitrat und Natriumkarbonat „zur Analyse" hatten auf die Chinalizarinprobe, auch auf die Curcuminprobe, wie Kontrollversuche zeigten, keinen Einfluß.

V.

Bei den Kot- und Harnuntersuchungen erschwerte die Anwesenheit von Eisensalzen und dgl. die Erkennung des Berylliums. Es wurde daher folgendermaßen vorgegangen:

a) Beispiel einer Kontroll-Untersuchung von normalem Kot ohne Berylliumgehalt: Es wurden 1,6 g Kot einer normalen Ratte in der Weise, wie oben dargestellt, aufgeschlossen, die Schmelze in Aqua dest. aufgenommen, zentrifugiert, die Flüssigkeit abgesaugt und der Rückstand in n-Salzsäure gelöst. Nun wurde n-Natronlauge im Ueberschuß hinzugegeben. Dadurch würde u. a. das gesamte Eisen als $Fe(OH)_3$ gefällt, das nun abzentrifugiert, (in anderen Fällen gelegentlich abfiltriert) werden konnte. Das Filtrat würde etwa vorhandenes Beryllium als Beryllat gelöst enthalten. Es wurde mit n-Salzsäure schwach angesäuert. Bei der nun folgenden Chinalizarinprobe zeigte sich eine leichte bläuliche Flockung, die aber durch 2 ccm gesättigte Bromwasserlösung ganz aufgelöst wurde (Mag-

nesium!). Zur Kontrolle wurde in einer ½ mg enthaltenden wässerigen Berylliumnitratlösung das Beryllium durch Chinalizarin ausgefällt und dann die gleiche Menge Bromwasser zugesetzt. Es trat nur eine geringe Abnahme der Färbung ein.

b) Harn wurde auf dem Wasserbad vollständig eingedampft, der Rückstand mit Soda-Salpeter zerrieben und dann in der gleichen Weise wie Kot verarbeitet. An die Chinalizarinprobe wurde jedoch statt der Bromwasserprobe noch die Curcuminprobe angeschlossen. Der durch Chinalizerin gebildete und dann abzentrifugierte Berylliumlack wurde mit Soda-Salpeter aufgeschlossen und dann die Curcuminprobe durchgeführt. In einigen Fällen wurde zur Kontrolle nach Einschmelzen des Curcuminlackes noch einmal die Chinalizarinprobe mit anschließender Bromwasserzugabe ausgeführt.

Beim Harn (Tagesmenge) einer normalen Ratte waren beide Proben auf Beryllium negativ.

VI.

Schon die Zeitspanne bis zum Beginn einer Ausflockung ließ sowohl bei der Chinalizarin- wie bei der Curcuminprobe einen gewissen Rückschluß auf die in den Organen, im Harn oder Kot vorhandenen Berylliummengen zu. In Kontrollversuchen mit Chinalizarin z. B. wurde u. a. festgestellt, daß bei 10 mg Berylliumnitrat in 20 ccm sofort eine gröbere, makroskopisch erkennbare Ausfällung sattfand. Bei 2 mg kam es nach 7 Min., bei 1 mg nach 15 Min. zu einer feinen, makroskopisch sichtbaren Flockung. 0,5 mg führte erst in 40 Min., 0,1 mg in 50 Min. zu einer mit der Lupe erkennbaren Fällung. Bei 0,02 mg Berylliumnitrat in 20 ccm war nach 1½ Stunden auch mikroskopisch noch keine Fällung erkennbar, die Lösung war auch nicht blau, sondern violett.

Bei der Curcuminprobe wurde bei 0,4 und 0,2 mg Berylliumnitrat in 10 ccm eine sofort auftretende, makroskopisch sichtbare Flokkenbildung beobachtet, bei 0,120, 0,02 und 0,01 mg Berylliumnitrat die makroskopisch sichtbare Flockenbildung nach 3 Min., bzw. 5 und 15 Stunden sichtbar. Bei 0,002 und 0,0005 mg wurde am 2. Tage eine mikroskopisch sichtbare Flockenbildung am Boden des Reagenzglases gesehen.

Genauere Werte ließen sich bei beiden Verfahren durch einen Vergleich der nach mehreren Stunden vollkommen abgesetzten Niederschläge mit der Größe von Niederschlägen bei Lösungen bekannten Berylliumgehaltes gewinnen. So ermittelte Werte wurden stets auf 1 g Organ, 1 g Harn bzw. 1 g Kot umgerechnet. Es wurde jedoch im folgenden auf Zahlenangaben verzichtet, in erster Linie, weil es sich dabei nur um Schätzungen handelte, und dafür die pro g gefundenen Werte nur durch eine verschiedene Anzahl von Kreuzen (++++++, +++++, ++++, +++, ++, +, ±) wiedergegeben.

A. Versuche an Ratten.

Versuch 1.

Weiße Ratte, Nr. I, 276 g Gewicht.

Es wurden 0,55 g Berylliumnitrat (= 2 g pro kg Körpergewicht) subkutan injiziert. Die Ratte wurde zunächst in ein Glas gesetzt. 1 Stunde nach der Injektion traten wiederholte Kotentleerungen von breiiger Konsistenz auf. Nach weiteren 2 Stunden waren die Haare der Ratte gesträubt, das Laufen verlangsamt. Bei Berührung und bei Bewegung läßt die Ratte leicht Harn. Der Harn (2,5 g) wird nach 3 Stunden mit Watte aufgetupft und auf Beryllium geprüft. Die Untersuchung ergibt, daß schon nach 3 Stunden bei subkutaner Injektion Beryllium im Harn nachweisbar ist.

An den beiden folgenden Tagen machte das Tier einen kranken Eindruck, schien sich jedoch am 3. Versuchstage vollkommen erholt zu haben. Es wurde aber am Morgen des 4. Versuchstages tot aufgefunden (219 g Gewicht).

Die folgenden Organe wurden verascht und dabei Beryllium in wechselnder Menge gefunden:

Niere ±
Leber ++
Gehirn +
Muskeln ±
Dickdarminhalt +++++

Versuch 2.

Weiße Ratte, Nr. II, 232 g Gewicht.

Der Ratte wurden 0,70 g Berylliumnitrat (= 2,8 g/kg Körpergewicht) subkutan injiziert.

Die Ratte entleerte wie Ratte I in den ersten 3 Stunden häufig Kot von breiiger Beschaffenheit, hatte gesträubtes Haar, ließ leicht Harn, atmete ungleichmäßig und stoßweise. Nach 5½ Stunden schleift die Ratte beim Laufen die hinteren Beine nach.

Am nächsten Tage kann die Ratte die hinteren Extremitäten wieder besser bewegen.

Nach 22 Stunden Versuchsdauer wird eine Kotuntersuchung mit 0,805 g Kot vorgenommen. Es tritt bei der Chinalizarinprobe sofort blaue Flockenbildung auf, die auf eine größere Menge Beryllium im Kot schließen läßt. Bei Bromwasserzusatz tritt keine Entfärbung ein.

Nach 46 Stunden werden 0,5 g Harn dieser Ratte untersucht. Da mit Chinalizarin eine leichte Flockung erst nach 3 Minuten eintrat, war der Berylliumgehalt offenbar ein geringer.

Die Ratte wurde am Morgen des 3. Versuchstages tot aufgefunden (Gewicht 187,5 g).

Die von ihr untersuchten Organe ergaben folgende Berylliumwerte:

Niere +
Leber +++
Muskel +.

Versuch 3.

Weiße Ratte, Nr. IV, 231,5 g Gewicht.

Der Ratte wurden 0,95 g Berylliumnitrat (= 4 g/kg Körpergewicht) subkutan injiziert. Das Tier hatte 15 Minuten nach der Injektion starken Durst, das Fell war gesträubt. Nach 2½ Stunden reagiert die Ratte wenig auf Berührung. Der Kopf wird zwischen den Vorderpfoten eingezogen gehalten. Die Bewegungen sind unsicher, besonders auffällig ist steifbeiniges Laufen. Am andern Morgen, nach 15 Stunden, wurde das Tier tot aufgefunden (Gewicht 224,3 g). Die Untersuchung von Niere und Leber ergaben Anwesenheit von Beryllium:

Niere ++
Leber +++

Versuch 4.

Weiße Ratte, Nr. IV, 231,5 g Gewicht.

Der Ratte wurden 1,2 g Berylliumnitrat (= 5 g Berylliumnitrat/kg Körpergewicht) subkutan injiziert. Ratte IV verhielt sich anfangs genau wie Ratte III. Nach 2½ Stunden liegt das Tier in Seitenlage, zeigt nur sehr schwache Bewegungen und stoßweises Atmen. Die hinteren Extremitäten sind nicht, die vorderen Extremitäten nur noch wenig schmerzempfindlich. Das Tier starb nach 7½ Stunden.

Bei der Sektion wurden wie auch bei den Ratten I, II und III makroskopisch keine besonderen Befunde beobachtet.

In allen untersuchten Organen der Ratte IV war Beryllium nachzuweisen:

Niere	++++
Leber	++
Muskel	±
Gehirn	+
Dickdarminhalt	+
Dünndarminhalt	±
Blut	++
Unterhautbindegewebe an der Injektionsstelle	+++++

Alle Ratten nahmen stark an Gewicht ab; sie fraßen während des Versuches nicht oder nur wenig.

B. Versuche an Katzen.

Versuch 5.

Katze Nr. I, weiblich, 2,5 kg Körpergewicht.

Der Katze wurden 0,5 g Berylliumnitrat, in 20 ccm Aqua dest. gelöst, mit der Schlundsonde in den Magen eingegeben. Nach etwa 30 Minuten erfolgte heftiges Erbrechen. Die Katze macht an den folgenden 2 Tagen einen etwas matten Eindruck, doch hat sie sich am 4. Tage wieder gänzlich erholt.

Am 5. Tage nach Verabreichung des Berylliumnitrates wird die Katze katheterisiert und ihr 5 ccm Harn entnommen. Es wurde darin kein Beryllium gefunden: Mit Chinalizerin trat erst nach 3 Stunden eine geringe rote Flockung auf.

Versuch 6.

Katze Nr. II, weiblich, 3 kg Gewicht.

0,5 g Berylliumnitrat, gelöst in 35° warmem Leitungswasser, dem Natriumkarbonatlösung zur Neutralisation bis zur gerade bleibenden schwachen Trübung zugesetzt wurde, wurde per os gegeben. Die Katze erbrach die eingegebene Flüssigkeit nicht, zeigte auch keine Uebelkeit. Auch an den folgenden Tagen verhielt sich das Tier normal. Es wurden die gesamten Kot- und Harnmengen vom 1. und 3. Versuchstag getrennt gesammelt und untersucht.

Die erste Kotprobe hatte ein Gewicht von 19,5 g. Bei Prüfung auf Beryllium mit Chinalizarin entstand ein sofort auftretender voluminöser blauer Lack, der auf erhebliche Mengen Beryllium schließen ließ. Bei Bromwasserzusatz trat keine Entfärbung ein. Die erste Harnprobe wog eingedampft 22,5 g. Die Untersuchung mit Chinalizarin und Curcumin ergaben sofort auftretende blaue bzw. rote Flockungen. Die im Harn ausgeschiedene Berylliummenge betrug jedoch nur einen geringen Bruchteil des im Kot wiedergefundenen Berylliums.

Die zweite Kotprobe (18,0 g) zeigte mit Chinalizarin eine violette Färbung mit nur geringer makroskopisch sichtbarer Flockenbildung nach 2 Stunden. Hier war also Beryllium nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Von der Harnmenge des 3. Tages, deren Gewicht eingedampft 22 g betrug, konnte nur der 10. Teil untersucht werden. Es entstand sowohl mit Chinalizarin wie mit Curcumin eine bald auftretende geringe Flockung.

Zusammenfassung.

Es wurde die Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Beryllium bei Warmblütern näher untersucht.

Nach subkutaner Einverleibung von Berylliumnitrat läßt sich bei Ratten schon nach wenigen Stunden Beryllium im Harn nachweisen. Es wird offenbar zunächst in größeren Mengen durch die Nieren ausgeschieden. Aber schon gegen Ende des zweiten Tages war die Berylliumausscheidung im Harn sehr gering. Dagegen waren im Darminhalt noch am 4. Versuchstag erhebliche Berylliummengen vorhanden. Außerdem wurde Beryllium in der Leber, im Gehirn, im Blut, in der quergestreiften Muskulatur gefunden.

Der Versuch an einer Katze mit peroraler Verabreichung von ½ g Berylliumnitrat ergab, daß der Darminhalt am 3. Tage praktisch frei von Beryllium war. Ein Teil des Berylliums war resorbiert worden, da im Harn geringe Mengen von Beryllium ausgeschieden wurden.

Literatur.

1. U. Richter: Beiträge zur Pharmakologie des Berylliums, Inaug.-Diss. Würzburg 1930.
2. H. D. Branion, B. L. Guyatt und H. D. Kay: Berylliumrickets. Journ. of. Biol. Chem. *92*, 11 (1931). Ref. in Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. *63*. 305 (1932) — Dieselben, J. Nutrit *6*. 313 (24. Juni 1933) Zit. nach Chem. Centralbl. Jahrg. 1933, II, S. 2552.
3. Sheldon A. Jacobson: Ueber Knochenschädigungen bei Ratten durch Ersatz des Calciums des Futters durch Beryllium. Arch. Pathology *15* (1933. Zit. nach Chem. Centralbl. Jahrg. 1933, I, S. 1964.
4. H. D. Kay und D. I. Skill: Berylliumrachitis II. Verhinderung und Heilung. Biochemical Journ. *28*, 1222—27 (1934). Zit. nach Chem. Centralbl. Jahrg. 1934, Bd. II, S. 3979.
5. Dulière und de Borggraef: L'influence des gluciniers sur l'irritabilité du coeur de grenouille. Cpt. rend. Sc. Biol. Paris Bd. 98, Nr. 14 (1928. Zit. nach Wunderlich (s. unten).
6. Geßner und Siebert: Beitr. klin. Tuberkulose. Bd. 75 (1930). Zit. nach Wunderlich (s. unten).
7. Fabroni Stephano Marradi: Ueber den Einfluß des Berylliums und seiner Verbindungen auf den Organismus. I. Mitt. Klin. Wschr. Jahrg. 12, Bd. 2, S. 1963—64 (1933).
8. F. Wunderlich: Zur Frage der Berylliumwirkung. Inaug.-Diss., Rostock 1934.
9. Rückhardt und Sommerfeld: Die Entdeckung d. Neutrons und der künstlichen Radioaktivität. Münch. Med. Wschr. Jahrg. 83, S. 28 (1936).
10. Friedrich Krupp, A. G.: Stahllegierung. Zit. nach Chem. Centralbl. Jahrg. 102, Bd. I, S. 147 (1931).
11. Simens & Halske A. G.: Mittel zum Polieren, Abziehen, Schleifen von Gegenständen großer Härte, insbesondere von Hartlegierungen. D.R.P. Zit. nach Chem. Centralbl. Jahrg: 105, Bd. I, S. 916 (1934).
12. W. H. Swanger und Calcwell Frank, R.: Feuerfeste Spezialmaterialien zur Verwendung bei hoher Temperatur. Bureau Standards Journ. Res. *6*, 1131—43, Juni 1931. Zit. nach Chem: Centralbl. Jahrg. 102. Bd. II, S. 2375 (1931).
13. Fearon, William Robert: A classification of the biological elements, with a note on the biochemistry of beryllium. Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. *20*, 531—35 (1933). Zit. nach

Ber. üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol. Jahrg. Bd. 74, S. 12. (1933).
14. S. Sesténi: Staz. sperim. agr. ital. 1888, S. 290. Zit. nach Fabroni (s. oben).
15. P. Siem: Ueber die Wirkung des Aluminiums und Berylliums auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss., Dorpat 1886.
16. H. Fischer: Ein neues Verfahren zur Erkennung und qualitativen Bestimmung kleinster Mengen Beryllium. Wissensch. Veröff. aus dem Siemenskonzern, Bd. 5, (1926—1927).
17. I. M. Kolthoff: The detection of traces of beryllium and the colorimetric determination of this element. Journ. American. Chem. Soc. Bd. 50, S. 393—395 (1928).

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Steidle meinen ergebensten Dank aussprechen für die Ueberlassung des Themas, die Uebernahme des Referates und seine mir jederzeit freundlich gewährte Hilfe bei Bearbeitung des Themas. Ebenso danke ich Herrn Dr. phil. et med. Wilh. Neumann für seine wertvollen Ratschläge und seine Unterstützung bei meinen Versuchen.

Lebenslauf.

Am 19 Aug. 1910 wurde ich in Baudis, Krs. Neumarkt i. Schlesien geboren. Ich besuchte die Mittelschule zu Bunzlau in Schlesien und später das Reform-Realgymnasium in Neumarkt. Ostern 1932 legte ich hier die Reifeprüfung ab. Dann studierte ich 4 Semester Zahnheilkunde in Greifswald und 4 Semester in Würzburg. Das zahnärztliche Vorexamen bestand ich 1933 in Greifswald. Im Dezember 1935 legte ich das zahnärztliche Staatsexamen in Würzburg ab.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich außer den angegebenen keine sonstigen Hilfsmittel benutzt habe.

Würzburg, April 1936.

Paul Lorenz